

노인에 필요한 노화방지 Supplement

이 헤 리

연세대학교 의과대학 가정의학교실

서 론

노화는 누구에게나 공통적이며, 가장 강력한 건강 위험인자의 하나¹⁾라 할 수 있다. 노화방지의학의 발전으로 노화는 예방 가능하고 최소한 지연할 수 있다는 측면에서 많은 시도와 연구가 이루어지고 있다. 특히 노화와 관련된 질병들에 대한 연구가 활발해지면서 노화방지 요법으로 수명 연장 및 여러 만성질환을 예방 또는 치료 및 개선할 수 있고 따라서 삶의 질을 향상시킬 수 있다는 보고들이 줄을 잇고 있다.

노화방지 요법은 일찍부터 시작하는 것이 바람직하긴 하지만 최근 세계적인 노령화 추세로 평균 수명이 80~90세에 이르렀고, 100세를 넘는 백세인의 인구가 빠른 속도로 증가하고 있어 65세 이상이 되어도 아직 수십 년의 여생이 남아있는 경우가 대부분이다. 늦었다고 생각하는 때가 가장 빠른 때인 것처럼 노인에게도 노화방지 요법을 시행하여 남은 여생을 최적의 건강상태로 활력있게 살아 갈 수 있도록 도와야 하겠다.

노화방지 요법에 사용되는 약물들의 안정성 및 효과가 다 밝혀진 것은 아니며 미국에서는 1994년 식이 보충제 건강 및 교육법(Dietary Supplements Health and Education Act, DSHEA)이 국회에서 통과되어 식이 보충제(Dietary Supplement)들을 비처방약으로 사용하고 있으며, 부작용이나 해로운 경우가 입증되면 FDA에서 시판을 중지할 수 있도록 되어 있어²⁾ 현재까지 이들에 대한 연구 결과가 다발적으로 보고되고 있다.

노인에서 노화방지 Supplement는 노화방지 식이요법, 노화방지 운동요법과 함께 시행되어야 하며, 필요시 노화방지 호르몬 대체요법을 시행하여야 한다. 여기서는 현재까지 논의되고 있는 노인에 필요한 노화방지 Supplement를 중심으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 노화방지 Supplement의 필요성

노화과정은 유전적 예정론과 매일의 생활에서 일어나는 손상 이론의 결과라 할 수 있다.¹⁾ 인간의 최대 수명은 120년 정도로 알려져 있으며, 손상 이론 중에는 자유기 학설이 널리 받아들여지고 있으며 자유기는 최외각 전자가 쌍을 이루지 못해 불안정하여 체내의 다른 물질에서 전자를 빼앗아 옴으로

해를 입혀 세포를 노화시킨다는 것이다. 즉 자유기가 많을수록 그 손상 정도가 심해지고 노화과정이 가속화된다는 것이다.

자유기(O_2^- , H_2O_2 , OH^- 등)는 산화를 일으키며 세포에 손상을 주어 정상 기능을 저해하게 되는데, 예를 들면 세포막에 손상을 주면 세포의 영양물질의 공급과 폐기물 제거에 손상이 오게 되고, 미토콘드리아에 손상을 주면 세포에 에너지 공급을 못하게 되고, 용해소체(lysosome)에 손상을 주면 세포가 더 이상 적절한 해독작용을 못하게 되고, 무엇보다도 무서운 것은 자유기가 세포핵의 DNA 입자를 공격하면 세포가 비정상적으로 복제하여 돌연변이를 일으키고 암을 유발하거나 또는 복제 기능을 상실하여 세포가 죽게 된다.

이와 같이 자유기에 의해 산화 스트레스가 세포에 부과되어 질병을 일으키고 노화가 가속화되고 결국 사망에 이르게 되는데, 이 자유기는 정상세포 대사의 부산물, 빈껍핍한 식사, 주요 영양소 결핍과 독성에 노출 등에 의해 생기며, 항산화제는 이런 자유기를 중화시켜 질병을 예방하거나 가역적으로 되돌려 놓고, 노화과정을 늦출 수 있다고 알려져 있다.

우리 몸은 질병을 예방하고 최적의 건강을 유지시키며 노화의 진행을 막아주는 자체적 노화방지 기능으로 보호(protection), 복구(repair), 재생(regeneration)이라는 매우 중요한 3가지 신생(renewal) 기능을 가지고 있다.¹⁾ 따라서 우리 몸은 자유기가 손상을 일으키기 전에 비타민 A, C, E, 구리, 셀레니움, 아연 등의 항산화 미네랄, 필수 지방산, 보조효소(coenzyme) Q_{10} , 식물성 화학물질(phytochemicals) 등의 항산화 영양소나, 글루타치온 과산화효소(glutathione peroxidase), 과산화 디스무타아제(superoxide dismutase), 카탈라아제(catalase) 등의 항산화 효소계에 의해 효율적으로 자유기를 붙잡거나 중화시키는 방법을 갖고 있으나 유해물질에 의해 자유기가 우리 몸이 처리하지 못할 정도로 과도하게 생성되거나, 항산화제가 부족하면 생명을 단축시키는 손상이 생기고, 자유기 손상이 축적되면 암 뿐 아니라 각 장기 및 조직에 특수한 질병이 생기게 되고 노화가 촉진된다.³⁾

입원 환자를 대상으로 120명을 무작위로 선정하여 비타민 결핍증의 빈도를 조사한 결과 1일 권장량(RDA)을 기준으로 했을 때 88%가 적어도 1개 이상의 비타민 결핍을 보였고 다수의 환자가 여러 개의 비타민 결핍을 보였고 12%만이 정상범위였다.

또한 음식만이 영양 결핍의 원인은 아니며 다른 요인들이 여기에 관여되어 있다. 즉 음주는 비타민 B, 비타민 C와 대부분의 미네랄과 항산화제를 고갈시키며 알러지성 질환과 감염은 비타민 A와 비타민 C, 아연과 다른 영양소를 고갈시킨다. 공기 오염물질과 유해물질에 노출되면 항산화제를 고갈시키고, 흡연도 항산화제를 고갈시키며, 스트레스는 모든 영양소를 고갈시키는데 특히 비타민 B와 비타민 C를 고갈시킨다.

영양소 결핍 외에 잘못된 생활습관으로 흡연, 음주, 규칙적인 운동을 안 하는 것 등과 연령에 따른 호르몬 감소, 스트레스도 노화를 촉진하는 위험 인자이다.

이와 같이 매일 매일의 다양한 노화의 위험인자 속에 살아가면서 질병의 예방과 치료 및 가능한 최대 수명을 살아가기 위해 음식만으로는 할 수 없고 영양소 보충요법이 추가로 필요하다. 1일 최적량(Optimum Daily Allowance)을 식품으로만 섭취할 경우, 각 영양소마다 필요한 식품의 양이 너무 많아지기 때문에 약제로써 영양소 보충을 필요로 하게 된다. 건강하고 균형 있는 식사는 우리 몸이 일상적인 일을 수행하는데 필요한 영양소를 공급해 주지만 비타민, 미네랄, 필수지방산, 식물성 화학물질(phytochemicals) 및 다른 영양소 보충제를 사용하면 자유기로부터의 세포의 보호(protection), 복구(repair), 재생(regeneration) 기능을 강화시키고 신생(renewal) 과정을 촉진시키므로 각 세포가 또한 전 신체가 최적의

Table 1. 주요 영양소의 1일 권장량(RDA)과 1일 최적량(ODA)

영양소	1일 권장량	1일 최적량*
비타민 A	2,500 (여)~3,500 (남) IU	5,000~10,000 IU
비타민 B ₁	1.1 (여)~1.2 (남) mg	100~250 mg
비타민 B ₂	1.1~1.3 mg	50~250 mg
비타민 B ₃	15 (여)~19 (남) mg	50~250 mg
비타민 B ₅	5 mg	60~2,000 mg
비타민 B ₆	1.5 (여)~1.7 (남) mg	25~250 mg
비타민 B ₁₂	2µg	500~2,000µg
엽산	200~400µg	800~2,000µg
비타민 C	60 mg	1,000~6,000 mg
비타민 D	200 IU	200~1,000 IU
비타민 E	30 IU	400~1,600 IU
칼슘	800~1,000 mg	1,000~2,000 mg
마그네슘	280~400 mg	500~1,000 mg
아연	12 (여)~15 (남) mg	15~50 mg
구리	1.5~3 mg	1~3 mg
셀레늄	55~70µg	100~200µg
크로뮴	50~200µg	100~600µg
망간	2~3 mg	5~15 mg
옥소	150µg	225µg

*성인남성과 임신 또는 수유 중이 아닌 성인 여성에 적절한 양임.

기능을 할 수 있도록 도와준다. 따라서 좀 더 건강하고, 좀 더 길게, 좀 더 활력 있는 삶을 살아가기 위해 영양소 보충요법이 필요하다.

2. 노화방지 Supplement의 용량

노화방지 Supplement의 공급량은 심한 영양소 결핍으로 인한 질병을 막기 위한 최소한의 필요량을 권장하는 1일 권장량(Recommended Dietary Allowance, RDA)의 개념과는 달리, 1일 최적량(Optimum Daily Allowance, ODA)으로서 최상의 건강 상태를 유지하고 세포의 신생을 촉진하기 위한 필요량이 권장되고 있다.⁴⁾

1일 최적량은 만성 퇴행성 질환을 예방하고 치료하는 데 필요한 영양소 양을 결정하는 수많은 연구 발표에 근거하여 수많은 전문가의 합의를 거쳐 처방되고 있는 노화방지 Supplement 공급량의 범위가 다. 1일 권장량과 1일 최적량 사이에 큰 차이가 있으며 예를 들면 Table 1와 같다.

3. 노화방지 Supplement

노화방지 Supplement의 효과에 관한 연구들이 활발히 진행되고 있으며 다양한 결과들이 보고되고 있다. 흔히 사용되는 노화방지 영양소 중 효과가 입증되거나 임상적 연구 근거가 제시되고 있는 것으로 다음과 같은 것이 있다.

1) **비타민 A:** 비타민 A 유도체를 사용하였을 때 특정 상피 세포암,^{5,6)} 여드름,⁷⁾ 건선 치료⁸⁾에 도움이

되었으며, 개발도상국에서 소아 사망률^{9,10)}과 홍역으로 인한 사망률¹¹⁾을 감소시켰다고 보고하였다. 고용량을 사용할 때 의미있는 부작용이 생길 수 있다.

2) **베타카로틴**: 많은 역학적 및 관찰 연구들에서 베타카로틴이 풍부한 과일과 야채를 많이 섭취하면 암과 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다는 것이 제시되었고, 많은 환자-대조군 연구에서도 베타카로틴 함유량이 많은 음식을 섭취했을 때 암 예방 효과가 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ 이런 연구 결과들과 달리 베타카로틴을 약제로 투여한 무작위 대조군 연구에서는 상반된 결과를 보여 주었다. 흡연자에서 폐암 예방을 위해 베타카로틴 보충요법을 시행하였을 때 비타민 A나 E와 병용 투여하거나 단독 투여한 경우 모두에서 폐암의 빈도와 사망률이 증가하였다고 보고하였다.¹⁵⁻¹⁹⁾ 또한 베타카로틴 투여는 구강 백색판증(leukoplakia)을 감소시킬 수 있다.²⁰⁾

3) **비타민 B₁ (티아민; thiamine)**: 티아민은 심부전에 도움을 줄 수 있고 매우 안전한 약물이다. 심부전 환자에서 티아민을 투여하면 좌심실 기능이 호전된다고 보고되었다.²¹⁾

4) **비타민 B₂ (리보플라빈; riboflavin)**: 고용량의 리보플라빈은 편두통 예방에 효과적이라고 보고되었으며,^{22,23)} 매우 안전하다.

5) **비타민 B₃ (니아신; niacin)**: 니아신은 혈중 중성지방과 저밀도(LDL) 콜레스테롤을 낮추고 고밀도(HDL) 콜레스테롤을 높인다.²⁴⁾ 니아신의 가장 흔한 부작용은 홍조와 위장장애인데, 서방형 제제 투여 시에는 이런 부작용이 적게 나타났다.²⁵⁾

6) **비타민 B₅ (판토텐산; pantothenic acid)**: 판토텐산은 고지혈증 치료에 도움이 된다는 예비적 근거가 있으며,²⁶⁾ 매우 안전한 약물로 알려져 있다.

7) **비타민 B₆ (피리독신; pyridoxine)**: 피리독신은 손목터널증후군(carpal tunnel syndrome),²⁷⁾ 월경전 증후군,^{28,29)} 임신 시 오심과 구토 증상을 완화시키며,³⁰⁾ 엽산과 함께 투여하였을 때 혈압은 낮추지만, 내피(endothelium) 의존적 혈관확장 효과나 경동맥 경화의 호전은 관찰되지 않았다.³¹⁾ 티아민과 함께 투여하였을 때 당뇨병성 말초 신경병증의 증상 완화를 보였다.³²⁾

8) **비타민 B₁₂ (코발라민; cobalamin)**: 엽산과 함께 흡연자에서 기관지 편평 상피 이형성(squamous metaplasia)을 감소시킬 수 있다는 예비적 근거가 있으며, 매우 안전하다.²⁰⁾

9) **엽산(folic acid)**: 관상동맥 질환에서 엽산을 투여하였을 때 2차 예방 효과는 아직 미흡하였으나,³³⁾ 엽산은 관상동맥 질환의 위험인자인 호모시스테인을 낮춘다. 엽산이 흡연자에서 내피 기능을 증강시키고 혈압을 낮춘다고 보고되었다.³⁴⁾

10) **비타민 C**: 비타민 C는 심부전 환자 동맥 내피 기능을 호전시킨다는 예비적 연구가 있으며³⁵⁾ 간혈적 파행이 있는 환자에서 갑작스러운 운동으로 인한 내피 기능장애를 예방한다고 보고되었다.³⁶⁾ 흡연자에서 비타민 C 경구 투여시 단기적으로 내피 기능 호전은 있었으나 지속적인 효과는 없었다.³⁷⁾ 비타민 C 투여와 감기 증상 단축과 예방에 대한 연구는 각기 다른 결과를 보였다.^{38,39)} 비타민 C를 경구 투여하여 위암 발생을 억제할 수 있는지에 대한 예비 연구⁴⁰⁾가 이루어졌고 그 효과는 오랜 시간이 경과한 후에 알 수 있을 것이다. 역학적으로 비타민 C 섭취나 혈중 농도가 높으면 신석, 당뇨병 질환과 몇몇 암의 위험을 낮추고 혈청 납의 농도를 낮춘다고 하였다.²⁰⁾

11) **비타민 D (칼시페롤; calciferol)**: 비타민 D는 골다공증, 신장 골형성장애(renal osteodystrophy), 저칼슘혈증, 건선 치료 등에 사용되며 전립선 암 등 암 치료제로 연구 중이다.²⁰⁾

12) **비타민 E**: 치매 환자에서 비타민 E와 베타 카로틴의 혈중 농도가 낮은 것이 보고되어⁴¹⁾ 이들 농도가 낮은 것이 치매의 진행에 역할을 할 것으로 추측하고 있다. 종합비타민을 복용했을 때 알츠하이머 치매 빈도에는 영향이 없다는 보고⁴²⁾가 있었고, 비타민 E와 치매에 관한 코크레인 분석(Cochrane

review)⁴³⁾에서는 하나의 무작위 대조군 연구만이 충분한 수준의 연구라고 보고하였는데, 341명의 환자를 대상으로 2년간 시행한 연구로 비타민 E 2000 IU 투여군, selegiline 투여군, 비타민 E와 selegiline 투여군, 대조군을 비교하였는데, 비타민 E 투여군에서 670일의 치매 지연을 보였다.⁴⁴⁾ 또 Cache County 연구에서도 비타민 E와 비타민 C를 함께 사용한 경우 유의하게 알츠하이머병이 감소되었고, 비타민 C가 들어있는 종합비타민과 비타민 E를 사용한 사람에서는 감소되는 경향을 보였으며, 비타민 E, 비타민 C 또는 종합비타민을 단독으로 사용한 경우는 예방효과가 없었다고 보고하였다.⁴⁵⁾

13) 아르기닌(arginine): L-arginine의 혈관확장 효과가 보고된 이래 인체에서의 그 효과에 대한 몇몇 연구가 시행되었다. 고콜레스테롤 환자에서는 아르기닌 함유량이 많은 음식을 복용하였을 때 내피 기능에 별 영향이 없었다고 보고된 반면,⁴⁶⁾ 협심증 환자와 고혈압 환자에서는 내피 기능이 향상되었다고 보고되었다.^{47,48)} 간헐적 파행(claudication)의 호전과 동맥 내피(endothelium) 기능 호전에 대한 예비적 근거가 있으며, 복용 시 매우 안전하다.²⁰⁾

14) 칼슘(calcium): 골소실 감소와 직장, 결장 선종 재발의 위험을 낮추고, 월경전 증후군에 도움을 주었다는 보고가 있다.²⁰⁾ 임신성 고혈압의 위험을 감소시켰다고 보고되었으나,⁴⁹⁾ 2차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서 혈압에 영향을 미치지 않았다.⁵⁰⁾ 폐경 후 여성에서 칼슘 투여가 혈청지질 개선에 도움이 되었다고 보고되었다.⁵¹⁾

15) 카르니틴(carnitine): 협심증 환자에서 ST 분절 강하(ST segment depression)에 대한 시간 및 운동 내구력을 향상시키고, 좌심실 기능 향상에 대한 예비적 근거가 있으며 비교적 안전하다.²⁰⁾

16) 콘드로이틴(chondroitin): 골관절염에 도움된다는 예비적 근거가 있고 매우 안전하다.²⁰⁾

17) 크로뮴(chromium): 당뇨병에 도움된다는 예비적인 근거가 있고, 고밀도(HDL) 콜레스테롤을 증가시키며 경구 투여 시 안전하다고 보고되었다.²⁰⁾ 제2형 당뇨병 환자에서 크로뮴 투여시 혈당 조절, 인슐린, 콜레스테롤에도 긍정적인 효과가 있었으며,⁵²⁾ 제2형 당뇨병 환자에서 아연과 크로뮴을 병용 투여하였을 때 항산화 효과가 있고 별 부작용은 없었다.⁵³⁾

18) Coenzyme Q₁₀: Coenzyme Q₁₀은 초기 파킨슨병 환자에서 기능 감소 지연에 도움이 되며,^{54,55)} 제2형 당뇨병 환자에서 혈압과 혈당 조절에 도움이 되었다고 보고되었다.⁵⁶⁾ 또한 심부전 환자와 고혈압 환자에서도 도움이 되었고,⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 매우 안전하다.

19) 생선유(fish oil): 역학적 연구와 중재 연구에서 생선유(오메가-3 지방산)의 섭취가 관상동맥질환으로 인한 사망률을 낮춘다고 보고되었다.⁶⁰⁾ 오메가-3 지방산 투여로 우울증이 호전되었다는 보고들이 있으며,^{61,62)} 관상동맥질환이 있는 환자들에서 중성지방을 낮춘다고 보고되었다.⁶³⁾ 고혈압 환자에서 혈압을 강하시키고, 건선과 류마티스 관절염에 도움되며, IgA 신증에서 신부전을 지연시키고, 낭섬유증(cystic fibrosis)에서 폐기능 호전과 염증성 장질환의 증상을 호전시킨다.²⁰⁾

20) 글루코사민(glucosamine): 골관절염에 효과가 있고 매우 안전하다.²⁰⁾ 폐경기 여성을 대상으로 한 두개의 전향적인 무작위 대조군 연구^{64,65)}로부터 글루코사민의 골관절염에 대한 장기적인 증상적 효과와 질병자체를 변화시키는 효과(disease-modifying effect)를 보고하였다.⁶⁶⁾

21) 철분(iron): 철결핍 환자에서 보충해 주면 청소년에서 언어학습과 기억력을 증가시키고, 소아에서 성장을 증가시킨다. 철분의 저장량이 많으면 심혈관계 질환의 위험이 증가되고, 철분이 충분한 소아에서 보충하면 성장 장애를 유발할 수도 있다. 결핍이 있기 전에는 보충요법은 금기이다.²⁰⁾

22) 마그네슘(magnesium): 마그네슘으로 고혈압과 심혈관계 질환에서 다양한 임상시험을 시행하였으며,⁶⁷⁾ 부정맥을 감소시키고 편두통 예방과 임신부 자간증 치료 및 예방에 도움을 주었다고 보고되었다.^{68,69)}

23) **N-아세틸 시스테인**: N-아세틸 시스테인의 항산화 효과에 대한 연구들이 있는데, N-아세틸 시스테인이 중환자에서 항산화 잠재력(total anti-oxidant potential, TAP)에 대한 효과는 없었다고 보고되었으나,⁷⁰⁾ 흡연자에서 만성 폐쇄성 폐질환으로의 진행을 막는데 긍정적인 효과가 있고, 경정맥 신우 촬영(IVP) 전후에 투여함으로써 혈청 크리아티닌의 증가를 방지할 수 있다고 하였다.

24) **셀레늄(selenium)**: 셀레늄은 전립선암, 폐암, 장암의 발병률을 감소시키고,⁷¹⁻⁷³⁾ 피부암에는 영향이 없었다.⁷⁴⁾ 또한 셀레늄 투여 시 건강한 남성에서 산화 스트레스 정도의 감소를 보였다.⁷⁵⁾

25) **아연(zinc)**: 아연과 면역 기능에 대한 많은 연구들이 시행되고 있는데, 아연이 상기도 감염 치료에 상반된 효과를 보여, 효과적이지 않다는 보고⁷⁶⁾와 소아에서 세포면역을 향상시킨다는 보고들^{77,78)}이 있다. 또한 아연이 호흡기계 감염뿐 아니라 설사를 감소시키며, 노인에서 세포성 면역증가에 대한 예비적인 근거가 있다.²⁰⁾

26) **Echinacea**: Echinacea는 체액면역과 세포면역을 둘다 증가시키며, 감기와 면역에 관한 연구가 많이 시행되었고,⁷⁹⁻⁸⁴⁾ 상기도 감염을 치료하는데 효과적이라는 근거가 제시되고 있다.

27) **마늘(garlic)**: 마늘과 수명에 대한 직접적인 연구 결과는 없지만 마늘은 콜레스테롤을 낮추는데 효과적이며, 항산화 효과를 나타내어 심혈관계질환, 뇌졸중, 암과 노화 등의 위험을 감소시킨다고 알려져 있다.⁸⁵⁾

28) **은행잎 추출물(ginkgo biloba)**: 은행잎 추출물은 혈관조절 효과 및 항산화 효과 뿐아니라 혈소판 활성화 인자(platelet activating factor, PAF)를 방해하는 작용이 있으며 알츠하이머병 또는 다발 경색성 치매의 치료로 사용되고 있다. 알츠하이머병 환자에게 매일 3회 40~80 mg씩 3~6개월 간 투여한 후 객관적 방법으로 측정한 인지기능에 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다. 또한 은행잎 추출물(ginkgo biloba extract)인 EGb 761로 중증도의 알츠하이머 치매 환자 40명을 대상으로 무작위 대조군 연구를 시행하였는데, 집중력, 기억력, 기능, 정서운동 능력 등이 1개월 후 호전되었고 부작용은 보고되지 않았다.⁸⁶⁾ 26주 간 은행잎 추출물을 사용한 연구에서도 치료군에서 인지기능, 일상생활 능력과 사회 행동 등에 약간의 호전을 보였다.⁸⁷⁾ 은행잎 추출물에 대한 모든 대조군 연구를 분석한 연구에서도 대부분 대상수가 적긴 하였으나 기억력, 집중력, 불안이나 우울 증상의 호전을 보고하였다.⁸⁸⁾

29) **인삼(ginseng)**: 인삼은 부신 cyclic AMP를 증가시키며 부신피질 호르몬 유사작용과 혈당 강하 작용이 있고, 신경전달물질 작용에 영향을 주는 것으로 나타났다.²⁰⁾ 건강한 중년에서 인삼은 은행잎 추출물(ginkgo biloba)과 병용 투여 시 기억력의 향상을 보였다.⁸⁹⁾ 건강한 젊은 성인에서 인삼 투여가 정신 건강을 향상시키지는 않았다는 보고가 있다.⁹⁰⁾ 인삼 투여로 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 폐기능과 운동능력이 증가되었으며,⁹¹⁾ 본태성 고혈압 환자에서 혈관 내피 기능의 향상을 보였다.⁹²⁾ 발기부전 환자에서 효과가 있다는 예비연구가 있으며,⁹³⁾ 만성 C형 간염환자에서 간세포암의 발생 예방에 대한 연구가 진행 중이다.⁹⁴⁾

30) **Saw palmetto**: 작용기전은 5 α -reductase 억제작용과 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)이 안드로젠 수용체에 결합하는 것을 억제하는 작용이 있으며, saw palmetto는 다른 자연 추출물과 병용 투여시 양성 전립선 비대증 환자의 증상을 완화시킨다고 보고되었으며,⁹⁵⁾ 단독 투여 시에도 하부요로 증상 완화에 도움이 되었다.⁹⁶⁾

4. 노화와 관련된 질병 중심의 노화방지 Supplement

노화에 따른 신체 변화는 면역력 저하, 체지방 증가, 골밀도 감소, 신경계 변화, 심혈관계기능 저하, 호흡기계 기능 저하, 신장 기능 저하 등 여러 기관에 구조적 변화가 오게 되고 기능이 저하된다.¹⁾

노화와 관련 있는 질병으로는 치매, 뇌혈관 질환, 고혈압, 허혈성 심질환, 동맥경화증, 당뇨병, 퇴행성 관절염, 골다공증, 자가면역질환, 알레르기, 감염성 질환, 암, 신부전, 백내장, 황반 변성, 다발경화증, 파킨슨 병 등으로 삶의 질을 떨어뜨리는 주요 원인이 되고 있다.³⁾

노화방지 요법으로 장수는 물론 각종 질환을 예방 또는 개선시키고, 삶의 질 향상을 위해 실제 임상적으로 적용되고 있는 경우는 동맥 경화증 및 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환 등의 예방, 치매 예방 및 뇌기능 개선, 관절염 개선, 각종 암 예방, 당뇨병 개선, 간질환 개선, 피부노화방지, 골다공증 및 폐경기 증후군 개선, 성기능 강화, 스트레스·피로·면역 개선 등을 들 수 있다.

1) 동맥 경화증 및 관상동맥 질환의 예방: 알파 리놀레닉산(오메가-3 지방산), 칼슘, 크로뮴, 보조 효소(coenzyme) Q₁₀, 마그네슘, 포스파티딜 콜린(레시틴), 비타민 B₃ (판토텐산), 비타민 B₆ (피리독신), 엽산, 비타민 C, 비타민 E 등이 사용되고 있다.

한국인의 사인 가운데 뇌졸중이 사망자 100명 당 14명을 차지해 1위를 기록하였다는 사실은 뇌졸중을 우선 노화방지 요법으로 적극적으로 예방할 필요성을 말해 준다.

2) 치매 예방 및 뇌기능 개선: 포스파티딜 세린, 포스파티딜 콜린(레시틴), 아세틸-L-카르니틴, 프래그네놀론, 은행잎 추출물(24% 표준화된 추출제), 비타민 B 복합제(B₆, B₁₂), 비타민 E, 플렉씨드유, 보라지유, 인삼, DMAE (dimethylaminoethylamine), 글루타치온 등을 사용할 수 있다.

3) 관절염 개선: 퇴행성 관절염에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효능에 대한 연구들이 활발한데 37개의 무작위 대조군 연구 중 15개 연구에서 슬관절과 고관절의 퇴행성 관절염 증상을 치료하는 효과가 있다고 보고하였다.⁹⁷⁾ 코크레인 분석에서도 16개의 글루코사민 무작위 대조군 연구가 효능과 안전성이 있다고 보고하였다.⁹⁸⁾ 이 중 4개 연구는 글루코사민과 NSAIDs를 비교하였는데, 2개 연구는 효과가 비슷하다고, 나머지 2개 연구는 글루코사민이 NSAIDs에 비해 뛰어난 효과를 보였다^{99,100)}고 보고하였다.

퇴행성 관절염의 증상 완화에 사용되는 다른 요법으로는 비타민 B₃ (동통과 강직 완화), 비타민 E (동통 완화), 비타민 D (퇴행성 관절염의 진행 지연), 아보카도/대두(avocado/soybean) 추출물(동통 완화), S-adenosylmethionine (동통과 강직 완화), 보론(boron, 동통과 염증 완화) 등이 있다.^{101,102)}

또한 에스트로겐 보충요법을 시행하는 여성에서 고관절의 퇴행성 관절염의 위험을 40% 정도 낮출 수 있다고 보고되었다.¹⁰³⁾

이외에 종합비타민/미네랄, 비타민 C, 플렉씨드유, 보라지유, 프래그네놀론 등이 사용되고 있으며, 식이요법으로는 저지방 및 채식위주로 하고, 낙농제품, 설탕과 밀은 피하는 것이 좋다

4) 암 예방: 비타민 A, 베타카로틴, 비타민 B 복합제(B₆, B₁₂), 엽산, 비타민 C, 비타민 E 등의 비타민, 셀레늄, 아연, 칼슘, 마그네슘 등의 미네랄, 플렉씨드유, 보라지유 등의 필수지방산, 아세틸-L-카르니틴, N-아세틸 시스테인, 보조효소 Q₁₀, 글루타치온, DHEA, 인삼, 녹차에 풍부한 플라보노이드, 식물성 화학물질(phytochemicals), 저지방 및 채식위주의 식이요법을 시행하는 것이 좋고, 식품 첨가제와 설탕, 술 등은 피하는 것이 좋다.

5) 당뇨병 예방 및 개선: 크로뮴, 마그네슘, 알파 리포익산, 아세틸-L-카르니틴,¹⁰⁴⁾ 글루타치온, 플렉씨드유, 보라지유, DHEA, 베타카로틴, 비타민 B 복합제, 비타민 C, 비타민 E, 종합비타민/미네랄, 인삼, 마늘, 은행잎 추출물(24% 표준화된 추출제), 잠곡밥 등이 당뇨병 예방과 개선에 권고된다.

6) 간질환 개선: 베타카로틴, 비타민 B 복합제(B₆, B₁₂, 엽산), 비타민 C, 바이오플라보노이드, 비타민 E, 종합비타민, 칼슘, 마그네슘, 셀레늄, 아연 등의 미네랄, 플렉씨드유, 보라지유, 알파 리포익산, 아세

틸-L-카르니틴, N-아세틸 시스테인, 글루타치온, 보조효소 Q₁₀, 이소플라본, 인삼, 마늘 등을 사용할 수 있다. 그 외에 간경변증을 동반한 당뇨병 환자에서 silymarin을 12개월 동안 투여하였을 때 세포막의 지방과산화(lipoperoxidation)와 인슐린 저항성이 감소하였다.¹⁰⁵⁾

7) 스트레스, 피로, 면역 개선: 비타민 C, 비타민 B 복합제, 보조효소 Q₁₀, 아세틸-L-카르니틴, N-아세틸 시스테인, 크로뮴, 마그네슘, 셀레늄, 아연, 글루타치온, 프레그네놀론, DHEA, 테스토스테론, 멜라토닌, 에크네지아, 마늘, 인삼, 콩류 등을 사용할 수 있다.

8) 피부 노화방지: 비타민 C, 비타민 E, DMAE (dimethylamino-ethylamine), 알파 리포익산, 보조효소 Q₁₀, 멜라토닌,¹⁰⁶⁾ 프로시야나딘 및 카테킨(녹차 추출물), 콜라겐, 초유(콜로스트룸), 유기산인 AHA (alpha-hydroxy acid) 등을 사용할 수 있으며, 과도한 자외선은 피하는 것이 좋다. 여성호르몬 대체요법도 피부 노화방지에 긍정적인 효과가 있고,^{107,108)} 바르는 비타민 C를 12주간 사용하였을 때 얼굴 주름이 개선되는 효과가 보고되었다.¹⁰⁹⁾

9) 골다공증: 칼슘과 비타민 D, 식물성 에스트로겐(phytoestrogen)이 골다공증 치료에 사용되고 있으며, 폐경 후 여성을 대상으로 한 연구에서 콩단백은 골흡수를 줄이고 요칼슘 배설을 감소시켜 뼈에 대한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.¹¹⁰⁾

결 론

장수와 노화방지를 위해 지금까지 많은 약제를 포함한 다양한 방법이 시도되고 있으며, 앞으로도 여러 노화방지 요법들이 시도될 것이다. 또한 이런 요법들은 잘 고안된 무작위 대조군 연구를 통해 그 효능과 안전성의 검증이 필요하다.

노화방지 Supplement를 다 사용하기는 어렵지만, 그 근거가 확실한 것부터 부분적으로도 바로 사용하는 것이 노화관련 질병예방 뿐 아니라 삶의 질 향상을 위한 건강증진에 유익을 얻을 수 있으며, 긍정적인 변화만이 긍정적인 결과를 가져오게 된다.

참고 문헌

1. Harman D. The ageing process: major risk factor for disease and death. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:5360-3.
2. Straus SE. Complementary and Alternative Medicine. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p68.
3. Ames BN. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:7915-22.
4. Timothy JS. *Renewal: the anti-aging revolution*. Pennsylvania: Rodale Press, Inc.; 1998 p.51-63.
5. Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, A randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:977-86.
6. De Klerk NH, Musk AW, Ambrosini GL, Eccles JL, Hansen J, Watts VL, et al. Vitamin A and cancer prevention II: comparison of the effects of retinol and beta-carotene. *Int J Cancer* 1998;75:362-7.
7. Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol* 1997;113:31-6.
8. Peck GL, Key DJ, Guss SB. Topical vitamin A acid in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1973;107:245-8.

9. Rahmathullah L, Tielsch JM, Thulasiraj RD, Katz J, Coles christian, Devis, et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: community based randomized trial in southern india. *BMJ* 2003; 327:254.
10. Chowdhury S, Klunar R, Ganguly NK, Kumar L, Walia BN. Effect of vitamin A supplementation on childhood morbidity and mortality. *Indian J Med Sci* 2002;56:259-64.
11. Rosales FJ. Vitamin A supplementation of vitamin A deficient measles patients lowers the risk of measles-related pneumonia in zambian children. *J Nutr* 2002;132:3700-3.
12. Willett WC, Polk F, Underwood BA, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B, et al. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. *N Engl J Med* 1984;310:430-4.
13. Saffiotti U, Montesano R, Sellakumar AR, Borg SA. Experimental cancer of the lung: inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial and squamous metaplasia and squamous cell tumors. *Cancer* 1967;20:857-64.
14. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-8.
15. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
16. Stram DO, Huberman M, Wu AH. Is residual confounding a reasonable explanation for the apparent protective effects of beta-carotene found in epidemiologic studies of lung cancer in smokers? *Am J Epidemiol* 2002;155:622-8.
17. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1550-8.
18. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
19. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
20. Fugh-Berman A. Alternative medicine. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.49-54.
21. Shimon I, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995;98:485-90.
22. Mattimoe D, Newton W. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis. *J Fam Pract* 1998;47:11.
23. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
24. Keenan JM, Wenz JB, Ripsin Cm, Huang Z, McCaffrey DJ. A clinical triall of oat bran and niacin in the treatment of hyperlipidemia. *J Fam Pract* 1992;34:313-9.
25. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;85:1100-5.
26. Naruta E, Buko V. Hypolipidemic effect of pantothenic acid derivatives in mice with hypothalamic obesity induced by aurothioglucose. *Exp Toxicol Pathol* 2001;53:393-8.
27. Spooner GR, Desai HB, Angel JF, Reeder BA, Donat JR. Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome. Randomized controlled trial. *Can Fam Physician* 1993;39:2122-7.
28. Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:364-8.
29. Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985;13:174-9.
30. Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881-4.
31. van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with

- folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2072-9.
32. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J* 1997;74:803-8.
 33. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2105-13.
 34. Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SH. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2002;252:497-503.
 35. Rossig L, Hoffmann J, Hugel B, Mallat Z, Haase A, Freyssinet JM, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2182-7.
 36. Silvestro A, Scopacasa F, Oliva G, de Cristofaro T, Iuliano L, Brevetti G, et al. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2002;165:277-83.
 37. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS, et al. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1616-21.
 38. Van Straten M, Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther* 2002;19:151-9.
 39. Audera C, Patulny RV, Sander BH, Douglas RM. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomized controlled trial. *Med J Aust* 2001;175:359-62.
 40. Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M, Kakizoe T, Tsugane S. Effects of three-month oral supplementation of beta-carotene and vitamin C on serum concentrations of carotenoids and vitamins in middle-aged subjects: a pilot study for a randomized controlled trial to prevent gastric cancer in high-risk Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:464-70.
 41. Zaman Z, Roche S, Fielden P, Frost PG, Niriella DC, Cayley AC, et al. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1992;21:91-4.
 42. Morris MC. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:121-6.
 43. Tabet N, et al. Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002854.
 44. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR. A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-21.
 45. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch Neurol* 2004;61:82-9.
 46. Abdelhamed AI, Reis SE, Sane DC, Brosnihan KB, Preli RB, Herrington DM. No effect of an L-arginine-enriched medical food (HeartBars) on endothelial function and platelet aggregation in subjects with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2003;145:E15.
 47. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, Setola E, Lucotti P, Fermo I, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003;107:429-36.
 48. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002;86:317-23.
 49. Wanchu M, Malhotra AS, Khullar M. Calcium supplementation in pre-eclampsia. *J Assoc Physicians India* 2001;49:795-8.
 50. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J. Effect of calcium supplementation on blood pressure in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003;26:35-41.
 51. Reid IR, Mason B, Home A, Ames R, Clearwater J, Bava V, et al. Effects of calcium supplementation on serum

- lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:343-7.
52. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1786-91.
53. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20:212-8.
54. Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003;341:201-4.
55. Shults CW, Oakes D, Keiburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541-50.
56. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 Improved blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1137-42.
57. Khatta M, Alexander BS, Krichen CM, Fisher ML, Freudenberger R, Robison SW, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000;132:636-40.
58. Vurke Be, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J* 2001;94:1112-7.
59. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakur AS. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 1999;13:203-8.
60. Demaison L, Moreau D. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease-related mortality: a possible mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:463-77.
61. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:996-8.
62. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-9.
63. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001;85:544-8.
64. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
65. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
66. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, et al. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004;11:138-43.
67. Shechter M, Bairey Merz CN, stuehlinger HG, Slany J, Pachinger O, Rabinowitz B. Effects of oral magnesium therapy on exercise tolerance, exercise-induced chest pain, and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:517-21.
68. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:217-20.
69. Belfor MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr. Nimodipin Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304-11.
70. Molnar Z, MacKinnon KL, Shearer E, Lowe D, Watson ID. The effect of N-acetylcysteine on total serum antioxidant potential and urinary albumin excretion in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998;24:230-5.
71. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of

- the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003;91:608-12.
72. Clark LC, Dalkin B, Krongra A. Decrease incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81:730-4.
 73. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:630-9.
 74. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1957-63.
 75. El-Bayoumy K, Richie JP, Boyiri T, Komninou D, Prokopczyk B, Trushin N, et al. Influence of selenium-enriched yeast supplementation on biomarkers of oxidative damage and hormone status in healthy adult males: a clinical pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1459-65.
 76. Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1962-7.
 77. Sazawal S, Jall S, Mazumder S, Shinha A, Black RE, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. *Indian Pediatr* 1997;34:589-97.
 78. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, Aguirre L, Saa B, Torres M, et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:42-6.
 79. Barret BP, Brown RL, Locken K, Maberry R, Bobula JA, D'Alessio D. Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:939-46.
 80. Schwarz E, Metzler J, Diedrich JP, Freudenstein J, Bode C, Bode JC. Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunotherapy* 2002;25:413-20.
 81. Kim LS, Waters RF, Burkholder PM. Immunological activity of larch arabinogalactan and *Echinacea*: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Med Rev* 2002;7:138-49.
 82. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Altern Complement Med* 2000;6:327-34.
 83. Frimm W, Muller HH. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *Am J Med* 1999;106:138-43.
 84. Goel V, Lovlin R, Barton R, Lyon MR, Bauer R, Lee TDG, et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004;29:75-83.
 85. Borek S. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001;131:101S-5S.
 86. Hofferberth B. The effect of EGb761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type: a double-blind placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol* 1994;9:215-20.
 87. Le Bars PL, Keiser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double-blind placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:230-7.
 88. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000;51:1130-4.
 89. Wesnes KA, Ward T, McGinty A, Petrini O. The memory enhancing effects of a *Ginkgo biloba*/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:353-61.
 90. Cardinal BJ, Engels HJ. Ginseng does not enhance psychological well-being in healthy, young adults: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Diet Assoc* 2001;101:655-60.
 91. Gross D, Shenkman Z, Bleiberg B, Dayan M, Gittelsohn M, Efrat R. Ginseng improves pulmonary function and exercise capacity in patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:242-6.
 92. Sung J, Han KH, Zo JH, Park HJ, Kim CH, Oh BH. Effects of red ginseng upon vascular endothelial function

- in patients with essential hypertension. *Am J Chin Med* 2000;28:205-16.
93. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002;168:2070-3.
94. Ginseng-HCC Chemopreventive Study Osaka Group. Study on chemoprevention of hepatocellular carcinoma by ginseng: an introduction to the protocol. *J Korean Med Sci* 2001;16(Suppl):S70-4.
95. Preuss HG, Marcusen C, Regan J, Klimberg IW, Welebir TA, Jones WA. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitmnin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Int Urol Nephrol* 2001;33:217-25.
96. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001;58:960-4.
97. McAlindon TE, Lavalley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:483-7.
98. Towheed TE, Anastasiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002946.
99. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-60.
100. Thie NM, Prasad NG, Mafor PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double-blind controlled 3-month trial. *J Rheumatol* 2001;28;1347-54.
101. Gaby AR. Natural treatments for osteoarthritis. *Altern Med Rev* 1999;4;330-9.
102. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating osteoarthritis, *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002947.
103. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women: study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1996;156:2073-7.
104. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecamine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2002;3:223-31.
105. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients, *J Hepatol* 1997;26:871-9.
106. Reiter RU, Tan DX, Manchester LC, El-Sawi MR. Melatonin reduces oxidant damage and promotes mitochondrial respiration: implications for aging. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:238-50.
107. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Honigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001;39:43-55.
108. Pierard-Ranchimont C, Cornil F, Dahavay J, Delixie-Mauhin F, Letot B, Perard GE. Climateric skin ageing of the face-a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Matuhtas* 1999; 32:87-93.
109. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photo damage. *Dermatol Surg* 2002;28:231-6.
110. Arjmandi BH, Kahlil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, et al. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1048-54.